

## FR 2754177

### Translation Page13-14; example 1:

#### Preparation of microspheres of valproic acid/sodium valproate in beeswax

Preparation of microspheres of the following composition:

	%- weight
white beeswax	68,424
valproic acid	9,576
sodium valproate	22
	100,00

according to the following procedure.

68424 g of white beeswax is introduced into a double wall container of a thermostat melting pot which is regulated to 95° Celsius until all products fuse in a controlled way by melting at a temperature of 90-93° Celsius.

9,576 g valproic acid and subsequently 22,000 g sodium valproate are dispersed in the melted wax under slow agitation at 90° Celsius and the dissolution of both ingredients is verified until the solution is clear (no formation of crystals at all).

At a temperature of 90° Celsius, with a width of the injectors of 200µm, which are maintained at a temperature of 87-91° Celsius, and below a pressure of 0,5 bar, one continue with the formation of drops of the mixture. By regulating the vibrator frequency of the apparatus ( $5,75 \times 10^3$  to  $6,70 \times 10^3$  Hz), the formed drops are individualized under stroboscopic control at a frequency of 25000 Hz.

Subsequently, at the bottom of the apparatus, one recovers solidified microspheres by refrigeration while falling through air (height of fall: approximately 2,5 m) which is cold either by using counter-current cold air or by using a fluid nitrogen bath. These microspheres have an average diameter of 400 µm.

In the same way, but using other matrix excipients, microspheres were prepared according to the following formulations. After dissolving of the active substance (no formation of crystals at all), all microspheres revealed clear:

### Translation page 17; example 10:

	%- weight
Compritol®888	58,37
Paraffin	10
Valproic acid	9,63
Sodium valproic	22
	100

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 754 177 ✓

②1 N° d'enregistrement national :

96 12201

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 9/50. A 61 K 31/19

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 07.10.96.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : SANOFI SOCIETE ANONYME —  
FR.

⑦2 Inventeur(s) : LANGLOIS CHRISTIAN et LANNE  
JEAN YVES.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 10.04.98 Bulletin 98/15.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦3 Titulaire(s) : .

⑦4 Mandataire : CABINET LAVOIX.

⑤4 MICROSPHERES PHARMACEUTIQUES D'ACIDE VALPROIQUE POUR ADMINISTRATION ORALE.

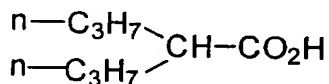
⑤7 L'invention a pour objet des microsphères pharmaceu-  
tiques contenant, comme principe actif, un mélange d'acide  
valproïque et d'un de ses sels pharmaceutiquement accep-  
tables, en association à un support matriciel choisi parmi  
des esters de glycérol, des huiles hydrogénées, des poly-  
éthylèneglycols estérifiés, des cires et leurs mélanges.

FR 2 754 177 - A1



La présente invention concerne d'une manière générale, de nouvelles microsphères pharmaceutiques pour administration orale.

En particulier, l'invention se rapporte à de nouvelles microsphères pharmaceutiques pour administration orale contenant l'acide valproïque de formule :



et un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en particulier un sel de métal alcalin tel que le sodium ou le potassium, ou alcalino-terreux, tel que le calcium ou le magnésium.

Le valproate de sodium constitue un médicament antiépileptique largement commercialisé à l'heure actuelle notamment sous forme de comprimés titrant 500 mg par unité d'administration.

Ces comprimés, qui sont munis d'un enrobage entérique ou à libération programmée, se présentent, pour cette raison, sous un volume relativement important.

En conséquence, de tels comprimés feront généralement l'objet d'inconvénients notamment pour les enfants ou les personnes éprouvant des difficultés de déglutition par exemple des personnes âgées.

Pour ce type de patient, il apparaît donc souhaitable de disposer de formes d'administration mieux adaptées à leur état ou à leur condition.

Par ailleurs, le valproate de sodium est doté d'un goût amer assez désagréable. Il s'avèrera, par conséquent, nécessaire de tenir compte de cet inconvénient pour les formes d'administration adaptées à l'enfant par exemple les formes sirop ou les solutés buvables en masquant ce goût par divers artifices.

Toutefois, des formes d'administration telles que des sirops ne permettent pas de faire bénéficier l'enfant des avantages qu'apportent dans certains cas la gastro-résistance et la libération prolongée de l'ingrédient actif.

D'autre part, l'ajustement de la dose d'ingrédient actif au poids de l'enfant en respectant la posologie infantile par kg de poids corporel représente une contrainte supplémentaire en pédiatrie.

Une nouvelle présentation galénique apparue il y a quelques années permet de satisfaire certaines de ces exigences. Elle consiste en une fine semoule constituée de

microsphères dans lesquelles l'ingrédient actif est le plus souvent recouvert d'un film isolant. Cette fine semoule, saupoudrée sur une cuillerée d'aliment semi-solide, par exemple purée, compote, yaourt, est administrée telle quelle.

5 Toutefois, la forme pharmaceutique dite microsphère se prête difficilement à une libération prolongée de l'ingrédient actif. En effet, à masse égale, la surface développée de ces sphères sera d'autant plus importante que leur diamètre sera plus faible, ce qui aura pour conséquence la dissolution d'autant plus rapide de ces microsphères.

10 Pour pallier cet inconvénient, il sera généralement recommandé de pourvoir ces sphères d'un enrobage approprié permettant la libération retardée souhaitée.

Si l'enrobage de microsphères pharmaceutiques est industriellement réalisable, il est cependant long car il nécessite une quantité importante de polymère à déposer.

15 Divers modes de fabrication de ces microsphères, parfois nommées "prills", sont connus et ont été expérimentés pour divers ingrédients actifs.

L'un d'entre eux, appliqué à l'acide valproïque, a été décrit dans « Drug Development and Industrial Pharmacy », 21 (7), pp 793-807 (1995).

20 Selon ce procédé, on agite un mélange constitué de cire blanche d'abeille sous forme fondue, d'acide valproïque et d'un agent tensio-actif dans un milieu aqueux à pH=4,5 tout en maintenant le mélange à température supérieure à la température de fusion de la cire. Par refroidissement, les particules sphériques formées par dispersion se solidifient en microsphères.

25 Toutefois, la concentration moyenne de ces microsphères ne dépasse pas 17% en acide valproïque, celles-ci n'étant pas exemptes d'une certaine concentration du tensio-actif utilisé à savoir un mélange de polysorbates éthoxylés ou non éthoxylés.

Une autre technique de formation de microsphères pharmaceutiques fait appel à la technique de stalagmopoièse plus communément dénommée "prilling".

30 Selon cette technique, décrite notamment dans le brevet DE 2725924, on fait fondre un excipient, dont le point de fusion est inférieur à 120°C, dans lequel on peut ajouter l'ingrédient actif dissous ou dispersé puis on fait passer cette dispersion fondue à travers une buse en vibration provoquant la rupture du jet et la formation de gouttelettes sphériques qui, en tombant, se refroidissent en microsphères.

35 Ce procédé a été appliqué par exemple à des ingrédients pharmaceutiques de point de cristallisation non défini et fondus dans l'excipient, comme décrit dans le brevet

EP 438350. Cet excipient peut être par exemple, un alcool gras tel que l'alcool stéarilique, un acide gras tel que l'acide stéarique, un ester de glycérol, une huile hydrogénée, un sel d'acide gras, un polyol, une cire, un polyoxyéthylèneglycol, un polyoxyéthylène estérifié. L'acide stéarique y est d'ailleurs exemplifié comme excipient.

5        Toutefois, on y a précisé que dans le cas particulier du kétoprofène seuls pourront être utilisés les acides gras et leurs sels, les esters du glycérol, les huiles hydrogénées, les cires, les polyoxyéthylènes estérifiés.

10        D'autres ingrédients pharmaceutiques ont été expérimentés également dans la technique de stalagmopoièse.

15        Ainsi, on a rapporté dans le "Bulletin technique" N° 83, pp 33-47 (1990) de la société Gattefossé, des essais de fabrication de microsphères contenant la théophylline comme ingrédient actif, en utilisant comme excipient matriciel des associations telles qu'acide stéarique / cire blanche, ou cire de carnauba / stéarate de glycéryle (PRECIROL<sup>®</sup> WL 2155), avec addition ou pas de glycéride polyglycolysé saturé (GELUCIRE<sup>®</sup> 50-13) en tenant compte des caractéristiques de ces excipients avec le procédé choisi.

20        Toutefois, des problèmes d'homogénéité ont été enregistrés qui ont conduit, selon cette publication, à abandonner les mélanges dits de cires pour la formation de microsphères à base de théophylline.

25        Dans le cadre de la présente invention, on a tenté d'appliquer cette technique au valproate sodique. Cependant, les premiers essais effectués à partir d'une matrice comprenant un dérivé stéarique ont mis en évidence un certain nombre de problèmes dont la cristallisation du valproate sodique dans le mélange soumis à la stalagmopoièse et une viscosité inadaptée à la fabrication de microsphères.

      Ces inconvénients se sont manifestés notamment lors de l'utilisation d'un mélange 68/2/30 en poids d'alcool stéarilique/produit GELUCIRE<sup>®</sup> 50-13 / valproate sodique.

30        D'autre part, des essais mettant en oeuvre le valproate sodique et l'acide stéarique comme excipient ont montré une incompatibilité importante puisque l'on enregistre une précipitation engendrée par le contact de ces ingrédients.

35        Il apparaît par conséquent illusoire de transposer au valproate sodique les excipients matriciels couramment utilisés dans l'art antérieur pour la préparation de microsphères pharmaceutiques par la technique de stalagmopoièse.

En outre, les essais infructueux rapportés d'une part dans l'état de la technique et d'autre part dans le cadre de la présente invention montrent de manière probante qu'il n'existe pas d'excipient type à pouvoir mettre en oeuvre dans un procédé de stalagmopoièse quelque soit l'ingrédient pharmaceutique actif utilisé.

5 En conséquence, la mise au point d'une forme d'administration du valproate sodique qui soit à la fois d'usage aisé en pédiatrie et gériatrie, capable de masquer le goût désagréable de cet ingrédient actif et dotée préférentiellement d'un profil de libération prolongé, reste d'un intérêt incontestable.

10 Or, on a maintenant trouvé de manière surprenante qu'il est possible d'éviter les inconvénients rapportés précédemment en utilisant, comme forme d'administration, des microsphères contenant comme ingrédient actif le valproate sodique ou tout autre sel pharmaceutiquement acceptable de l'acide valproïque et l'acide valproïque lui-même, associé à un support matriciel convenablement choisi.

15 Dans la plupart des cas, ces microsphères se sont, en outre, révélées adaptées pour une libération prolongée de l'ingrédient actif sans nécessité de les pourvoir d'un enrobage particulier à cet effet.

20 Ainsi, un premier objet de l'invention concerne des microsphères pharmaceutiques contenant, comme principe actif, un mélange d'acide valproïque et d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables tel que le sel sodique, en association à un support matriciel choisi parmi des esters de glycérol, des huiles hydrogénées, des polyéthylèneglycols estérifiés, des cires et leurs mélanges.

25 Un autre objet de l'invention concerne un procédé pour la préparation de microsphères contenant un mélange d'acide valproïque et d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide, en association à un support matriciel.

Enfin, l'invention se rapporte à une forme pharmaceutique pour administration orale contenant des microsphères selon l'invention.

30 Dans le présent contexte, aussi bien dans la description que dans les revendications, on désignera par "principe actif" le mélange d'acide valproïque et de sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide utilisé dans le cadre de la présente invention.

35 Les microsphères de l'invention peuvent être obtenues selon le procédé de stalagmopoièse évoqué précédemment qui consiste :

- à ajouter l'acide valproïque et le sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide au support matriciel sous forme fondue, de manière à réaliser une dissolution de ces ingrédients actifs dans la matrice, et maintenir sous agitation le mélange résultant jusqu'à obtention d'un fluide limpide,
- à forcer le mélange sous forme limpide ainsi obtenu à travers une buse subissant une vibration, ce par quoi des gouttelettes sont formées au sortir de la buse et entraînées par gravitation dans une tour dans laquelle circule à contre-courant un gaz froid, généralement de l'air réfrigéré,
- à collecter les microsphères dans le bas de la tour.

Si nécessaire, on peut adjoindre à cette tour de stalagmopoièse un lit fluidisé qui permet de maintenir en fluidisation permanente, les microsphères non encore totalement solidifiées.

Pratiquement, le mélange utilisé dans la stalagmopoièse peut être obtenu en chauffant le support matriciel jusqu'à sa température de fusion puis, lorsque la masse est totalement fondue, en ajoutant l'acide valproïque puis un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide et en maintenant l'ensemble sous agitation jusqu'à obtention d'un fluide limpide.

D'une manière alternative, on peut également préparer ce mélange en ajoutant, de manière séparée, le sel pharmaceutiquement acceptable d'acide valproïque à l'acide valproïque lui-même puis en introduisant l'ensemble dans le support matriciel en fusion.

Les microsphères de l'invention contiennent, comme principe actif, un mélange, en toutes proportions d'acide valproïque et d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Ce sel est généralement un sel de métal alcalin, de préférence le sel sodique, ou un sel de métal alcalino-terreux tel que le sel de calcium ou de magnésium.

De manière préférentielle mais non exclusive, on utilise en tant que principe actif des mélanges contenant au moins 5% en poids soit d'acide valproïque soit d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, le surplus étant constitué d'au maximum 95% en poids d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'acide valproïque ou d'acide valproïque respectivement.



En particulier le principe actif est constitué de mélanges de 15% à 60% en poids d'acide valproïque et de 40% à 85% en poids de sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.

5 Des mélanges contenant de 25% à 35% en poids d'acide valproïque et de 65% à 75% en poids de sel en question représentent des mélanges particulièrement préférés aux fins de l'invention.

10 En règle générale, la viscosité de la composition formée par l'ingrédient pharmaceutique et l'excipient matriciel constitue un facteur limitant pour la mise en oeuvre du procédé de stalagmopoièse adapté à la préparation de microsphères pharmaceutiques.

Dans le cas présent et pour cette raison, les microsphères de l'invention contiendront au maximum 35% en poids de principe actif, tel que décrit précédemment, de préférence de 30% à 35% en poids.

15 En fait, on a remarqué qu'une concentration pondérale supérieure à 35% en principe actif nécessiterait une température plus élevée de la masse matricielle pour maintenir une viscosité suffisante de celle-ci en vue de préparer les microsphères. D'autre part, une concentration en principe actif supérieure à 35% provoque des difficultés de dissolution de celui-ci dans le support matriciel.

20 Ce support matriciel, qui est constitué d'un ou de plusieurs excipients de la classe des esters de glycerol, des huiles hydrogénées, des polyéthylèneglycols estérifiés ou des cires, est choisi de telle manière que son point de fusion soit compris entre 50°C et 120°C, généralement entre 70°C et 90°C.

25 De préférence, on sélectionne des excipients susceptibles de fondre à une température de l'ordre de 80°C, celle-ci correspondant à la température qui permet la dissolution du principe actif dans le support matriciel ainsi qu'à la température maximale utilisable pour une bonne conservation des microsphères formées. D'autre part, une température trop élevée nécessiterait une hauteur de chute des microsphères trop importante pour parvenir à la solidification complète tout en risquant de provoquer des dégradations du principe actif.

30 En tenant compte de cette gamme de température de fusion recommandée, les excipients en question pourront être choisis parmi :

- 35 - des glycérides d'acide gras, saturés ou non, en particulier des glycérides contenant jusqu'à 80 atomes de carbone tels que par exemple le tribéhénate de glycéryle, le

palmitostéarate de glycéryle, le monostéarate de glycéryle, le monooléate de glycéryle, les glycérides caprylocapriques tels que le tricaprylocaprâte de glycéryle.

- des glycérides polyglycolysés saturés tels que des mélanges de monoesters, diesters et triesters de glycérol, et de mono et diesters de polyéthylèneglycol

- des huiles hydrogénées telles que l'huile de ricin hydrogénée

- une cire telle que la cire naturelle d'abeille ou la cire synthétique d'abeille

A titre d'exemple, des excipients matriciels capables de former des microsphères, selon l'invention, peuvent être choisis parmi :

- le tribéhénate de glycéryle tel que commercialisé sous la marque COMPRITOL® 888

- le palmitostéarate de glycéryle tel que commercialisé sous la marque PRECIROL® ATO5

- une huile de ricin hydrogénée telle que commercialisée sous la marque CUTINA® HR

- le monostéarate de glycéryle tel que commercialisé sous la marque MONOMULS® 90/25

- le monooléate de glycéryle tel que commercialisé sous la marque MYVEROL® 18/99

- le tricaprylocaprâte de glycéryle tel que commercialisé sous la marque LABRAFAC® lipophile

- des glycérides polyglycolysés saturés tels que commercialisés sous les marques GELUCIRE® 50-02 ou LABRAFIL® 2130CS

- une cire naturelle d'abeille ou une cire synthétique d'abeille telle que commercialisée sous la marque CUTINA® BW

- une paraffine

Les excipients utilisés dans le cadre de l'invention seront sélectionnés, par ailleurs, en tenant compte de la nature hydrophile, lipophile (ou hydrophobe) ou amphiphile qu'ils peuvent posséder et selon la cinétique souhaitée pour la libération du principe actif.

En particulier, et de manière non limitative des mélanges d'excipients du type :

soit tribéhénate de glycéryle (COMPRITOL® 888) / tensio-actif LABRAFIL® 2130CS

soit tribéhénate de glycéryle (COMPRITOL® 888) / monooléate de glycéryle (MYVEROL® 18/99)

soit cire synthétique d'abeille (CUTINA® BW) / huile de ricin hydrogénée (CUTINA® HR) / monostéarate de glycéryle (MONOMULS® 90/25)

se sont révélés adaptés pour un relâchement plutôt immédiat du principe actif.

A titre d'exemple, on a pratiqué des tests de dissolution *in vitro* à pH=6,8 durant 6 heures selon la méthode décrite dans la monographie "Essais de dissolution des formes orales solides" de la Pharmacopée Européenne II dans la partie Prescriptions Générales V. 5.4 pp 1-9 (1995).

A cette fin, on a utilisé des microsphères comprenant de 55% à 60% en poids de produit COMPRITOL® 888 ou de produit PRECIROL® ATO5, de 30% à 35% en poids de principe actif (acide valproïque / valproate sodique) et de 10% à 15% en poids de tensio-actif LABRAFIL® 2130CS

Après 1 heure, on a enregistré 100% de principe actif dissous dans le cas de la formulation incluant le produit PRECIROL® ATO5 et 85% pour celle comprenant le produit COMPRITOL® 888.

De même, des tests de dissolution pratiqués dans les mêmes conditions avec des microsphères contenant de 20% à 25% en poids de produit CUTINA® HR, 20% à 25% en poids de produit CUTINA® BW, 20% à 25% en poids de produit MONOMULS® 90/25 et 30% à 35% en poids de principe actif (acide valproïque / valproate sodique) ont montré une dissolution de 100% du principe actif après 1 heure.

Par ailleurs, un essai analogue effectué avec 55% à 60% en poids de produit COMPRITOL® 888, 30% à 35% en poids de principe actif (acide valproïque / valproate sodique) et 10% en poids de produit MYVEROL® 18/99 a également révélé un profil de libération immédiate.

A la suite de ces essais, on a pu conclure qu'aucune des formulations testées et exemplifiées précédemment, ne présente un profil de libération retardée du principe actif sur une période de 6 heures.

Par contre, d'autres formulations de microsphères faisant appel au produit COMPRITOL® 888 comme seul excipient matriciel, se sont révélées plutôt adaptées pour une libération retardée du principe actif.

L'addition de certaines substances hydrophobes telles que l'huile de ricin hydrogénée (CUTINA® HR), cire d'abeille, paraffine, produit GELUCIRE® 50-02, produit LABRAFAC® lipophile a permis, par ailleurs, d'accentuer le relâchement différé du principe actif.

A titre d'exemple, des microsphères comportant de 65% à 70% en poids de produit COMPRITOL<sup>®</sup> 888 et de 30% à 35% en poids de principe actif (acide valproïque / valproate sodique) ont révélé, lors de tests de dissolution un profil de dissolution ralenti. Des résultats analogues ont été enregistrés à partir de microsphères comprenant de 55% à 60% en poids de produit COMPRITOL<sup>®</sup> 888, 10% à 15% en poids de produit CUTINA<sup>®</sup> HR, cire d'abeille, paraffine, produit GELUCIRE<sup>®</sup> 50-02 ou produit LABRAFAC<sup>®</sup> lipophile et 30% à 35% en poids de principe actif.

En particulier, on a soumis des microsphères de formulations suivantes, à des tests de dissolution à pH=6,8 durant 9 heures selon la méthode de la Pharmacopée Européenne II décrite précédemment, à savoir :

	% en poids
COMPRITOL <sup>®</sup> 888	58,37
Adjuvants	10
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

les adjuvants correspondants aux produits CUTINA<sup>®</sup> HR, CUTINA<sup>®</sup> BW, paraffine, GELUCIRE<sup>®</sup> 50-02 et LABRAFAC<sup>®</sup> lipophile.

Les profils de dissolution obtenus sont reproduits à la Figure I en annexe sur laquelle:

- la courbe dénommée "formule 1" représente les pourcentages de dissolution de l'anion valproate en fonction du temps à partir de microsphères ci-dessus dans lesquelles l'adjuvant est le produit CUTINA<sup>®</sup> HR
- la courbe dénommée "formule 2" représente des pourcentages analogues à la courbe "formule 1", l'adjuvant étant le produit CUTINA<sup>®</sup> BW
- la courbe dénommée "formule 3" représente des pourcentages analogues à la courbe "formule 1", l'adjuvant étant la paraffine
- la courbe dénommée "formule 4" représente des pourcentages analogues à la courbe "formule 1", l'adjuvant étant le produit GELUCIRE<sup>®</sup> 50-02

e) la courbe dénommée "formule 5" représente des pourcentages analogues à la courbe "formule 1", l'adjuvant étant le produit LABRAFAC<sup>®</sup> lipophile.

Les résultats obtenus montrent une cinétique de libération retardée du principe actif. On peut en déduire que les formulations comportant la paraffine, l'huile de ricin hydrogénée (CUTINA<sup>®</sup> HR) et la cire synthétique d'abeille (CUTINA<sup>®</sup> BW) apparaissent comme les plus intéressantes.

Le principe actif utilisé dans la présente invention étant constitué d'un composant hydrophobe à savoir l'acide valproïque et d'un composant hydrophile c'est-à-dire un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide, il semble que les excipients matriciels les mieux adaptés devraient être des substances amphiphiles afin d'assurer, par leur partie hydrophobe, la libération retardée du principe actif et par leur partie hydrophile, la régulation du débit de relâchement de ce principe actif à partir de l'excipient.

Or, on a trouvé de manière inattendue qu'un excipient matriciel formé uniquement de cire naturelle d'abeille, corps gras typiquement hydrophobe, permet un profil de relâchement du principe actif parfaitement compatible avec une formulation pharmaceutique retard. Ce profil s'est en outre avéré assez semblable au profil de libération enregistré avec des comprimés connus comportant comme ingrédient actif un mélange d'acide valproïque / valproate sodique.

En particulier, on a effectué des tests de dissolution ainsi que des tests de pharmacocinétique à partir :

- soit de microsphères formées de 68,37 g de cire naturelle d'abeille comme support matriciel et de 31,63 g de principe actif à savoir 9,63 g d'acide valproïque et 22 g de valproate de sodium, ci après dénommées "microsphères de Composition A"

Le principe actif correspond en conséquence à un mélange acide valproïque / valproate sodique 30,45% / 69,55% en poids

- soit d'un comprimé sécable retard formulé à 478 mg d'un mélange acide valproïque / valproate sodique à savoir 145 mg d'acide et 333 mg de sel, ce comprimé comprenant notamment des polymères d'acides méthacryliques à titre d'excipient.

Les ingrédients actifs de ce comprimé commercialisé correspondent, en conséquence, à un mélange acide valproïque / valproate sodique 30,33% / 69,67% en poids ou à 500 mg d'ingrédient actif exprimé en valproate sodique.

### I. - Tests de dissolution

Ces tests ont été effectués *in vitro* à pH= 6,8 selon la méthode citée  
précédemment

Les profils de dissolution obtenus sont reproduits à la Figure II en annexe sur laquelle :

- a) la courbe dénommée "microsphères" représente les pourcentages de dissolution de l'anion valproate en fonction du temps à partir des microsphères de Composition A ci-dessus
- b) la courbe dénommée "comprimé" représente les pourcentages de dissolution de l'anion valproate en fonction du temps à partir du comprimé sécable retard ci-dessus.

Les résultats obtenus montrent clairement que le profil de dissolution des microsphères de Composition A est proche et d'allure semblable au profil de dissolution du comprimé puisqu'un écart de 10% seulement les sépare dès la première heure, écart qui reste constant durant au moins 5 heures.

### II. - Tests de pharmacocinétique

Des tests ont été pratiqués sur trois séries de 24 sujets sains auxquels on a administré :

- des microsphères de Composition A dans de l'eau
- des microsphères de Composition A dans du yaourt
- un comprimé sécable retard tel que ci-dessus

de manière que chaque sujet reçoive une dose d'ingrédient actif (acide valproïque/valproate sodique) équivalent à 500 mg exprimés en valproate sodique.

Chez chaque sujet, on a alors enregistré toutes les heures, à partir de l'administration, la concentration sanguine en anion valproate et notamment la concentration sanguine maximale (C max), le temps après l'administration auquel survient cette concentration maximale (T max) et la concentration sanguine résiduelle 24 heures après administration.

Les résultats obtenus sont reproduits à la Figure III en annexe sur laquelle :

- a) la courbe dénommée "Composition A / eau" représente la concentration sanguine moyenne obtenue avec les microsphères de Composition A dans l'eau
- b) la courbe dénommée "Composition A / yaourt" représente la concentration sanguine moyenne obtenue avec les microsphères de Composition A dans le yaourt
- 5 c) la courbe dénommée "comprimé" représente la concentration sanguine moyenne obtenue avec le comprimé sécable retard.

Ces résultats montrent que le C max des microsphères de Composition A est légèrement supérieur à celui du comprimé sécable retard soit environ 16% pour les microsphères dans l'eau et environ 22% pour les microsphères dans le yaourt tandis

10 que les T max se révèlent légèrement plus courts pour les microsphères par rapport au comprimé.

Enfin, les résultats des analyses de variance montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les aires sous les courbes (AUC).

45 En d'autres termes, ces tests permettent de conclure qu'il n'existe pas de différence significative de biodisponibilité entre les microsphères de Composition A et le comprimé sécable retard.

En conséquence, les microsphères contenant de 30% à 35% de principe actif en association à un support matriciel constitué dans sa totalité de cire d'abeille,

20 représentent des microsphères d'intérêt essentiel.

De même, des microsphères de ce type, dans lesquelles le principe actif est formé de 25% à 35% d'acide valproïque et de 65% à 75% d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide tel que le valproate sodique, sont particulièrement préférées

25 aux fins de l'invention.

A l'inverse des autres technologies de production de sphéroïdes, la stalagmopoièse permet d'obtenir une granulométrie dite monodisperse avec pour avantage la production de sphères régulières en taille. Par conséquent, lors de l'administration du médicament les contenant, la quantité de telles microsphères reçues par le patient

30 sera constante.

Les microsphères pharmaceutiques de l'invention sont dotées de cet avantage en ce qu'elles présentent une telle forme sphérique régulière, d'un diamètre compris entre 250  $\mu\text{m}$  et 500  $\mu\text{m}$ , généralement de l'ordre de 400  $\mu\text{m}$ .

35 Si nécessaire, ces microsphères peuvent être recouvertes d'un agent filmogène de manière à former par exemple un film gastro-résistant.

En outre, elles peuvent être conditionnées sous différentes formes pharmaceutiques, unitaires ou non, convenant à l'administration orale. De telles formes pharmaceutiques peuvent être par exemple un comprimé, sécable ou non, une capsule, une gélule, une poudre conditionnée par exemple en sachet ou en système distributeur de doses unitaires notamment un flacon distributeur / doseur ou un récipient muni d'une cuillère doseuse à volume réglable par exemple pour l'ajustement de doses au poids du patient.

Lors de leur mise en forme pharmaceutique, les microsphères en question peuvent recevoir des agents facilitant l'écoulement, de même que des lubrifiants, des charges minérales telles que silices, talc, oxyde d'aluminium ou encore des édulcorants tel que l'aspartame.

Ces formes pharmaceutiques pourront avantageusement comprendre par unité d'administration de 50 à 500 mg de principe actif sous forme de microsphères selon l'invention, notamment de 50 à 250 mg.

Les Exemples, non limitatifs, suivants illustrent l'invention :

#### **EXEMPLE 1**

##### **Préparation de microsphères d'acide valproïque / valproate sodique dans la cire d'abeille**

On prépare des microsphères de composition suivante :

	% en poids
Cire blanche d'abeille	68,424
Acide valproïque	9,576
Valproate sodique	22
	100,000

en opérant de la manière suivante.

Dans la cuve double paroi d'un fondoir thermostaté réglé à 95°C, on introduit 68,424g de cire blanche d'abeille puis on fait fondre à la température de 90°C à 93°C tout en contrôlant la fusion totale du produit.



Soûs agitation lente, on disperse alors dans la cire fondue maintenue à 90°C, 9,576 g d'acide valproïque puis 22,000 g de valproate de sodium et on vérifie la dissolution des deux ingrédients lorsque le mélange devient limpide (aucune apparition de cristaux).

On procède ensuite à la stalagmopoièse du mélange, à la température de 90°C, à travers des injecteurs de 200 µm maintenus à la température de 87°C à 91°C, et sous 0,5 bar de pression. On règle la fréquence du vibreur de l'appareil ( $5,75 \cdot 10^3$  à  $6,70 \cdot 10^3$  Hz), de façon à individualiser les gouttelettes formées, sous contrôle stroboscopique à la fréquence 25000Hz.

On recueille ainsi, à la base de l'appareil, des microsphères solidifiées par refroidissement lors de leur chute dans l'air (hauteur de chute : environ 2,5 m) réfrigéré par un contre courant d'air froid ou par un bain d'azote liquide. Ces microsphères ont un diamètre moyen de 400 µm.

De même manière, mais en utilisant d'autres excipients matriciel, on a préparé des microsphères à partir des formulations suivantes qui se sont toutes révélées limpides après la dissolution du principe actif (aucune apparition de cristaux) :

#### **EXEMPLE 2**

	% en poids
CUTINA® HR	34,185
CUTINA® BW	34,185
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

**EXEMPLE 3**

	% en poids
CUTINA® HR	29,185
CUTINA® BW	29,185
MONOMULS® 90-25	10
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

**EXEMPLE 4**

	% en poids
COMPRITOL® 888	58,37
LABRAFIL® 2130 CS	10
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

**EXEMPLE 5**

	% en poids
PRECIROL® ATO 5	58,37
LABRAFIL® 2130 CS	10
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

**EXEMPLE 6**

5

10

	% en poids
CUTINA® HR	24,185
CUTINA® BW	24,185
MONOMULS® 90-25	20
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

15

**EXEMPLE 7**

20

	% en poids
COMPRITOL® 888	68,37
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

25

**EXEMPLE 8**

30

	% en poids
COMPRITOL® 888	58,37
CUTINA® HR	10
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

**EXEMPLE 9**

	% en poids
COMPRITOL® 888	58,37
Cire d'abeille	10
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

**EXEMPLE 10**

	% en poids
COMPRITOL® 888	58,37
Paraffine	10
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

**EXEMPLE 11**

	% en poids
COMPRITOL® 888	58,37
GELUCIRE® 50-02	10
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

**EXEMPLE 12**

	% en poids
COMPRITOL® 888	58,37
LABRAFAC® lipophile	10
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

**EXEMPLE 13**

	% en poids
COMPRITOL® 888	58,37
MYVEROL® 18/99	10
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

**EXEMPLE 14**

	% en poids
COMPRITOL® 888	34,185
Cire d'abeille	34,185
Acide valproïque	9,63
Valproate sodique	22
	100,00

**EXEMPLE 15****Forme pharmaceutiques contenant des microsphères**

5

**1) Sachet**

10

On introduit dans un sachet, 756,7 mg de microsphères telles que préparées à l'Exemple 1 de manière à former une unité d'administration orale contenant 238,96 mg de principe actif constitué d'acide valproïque / valproate de sodium 30,4% / 69,6% en poids, ce qui correspond à 250 mg de principe actif exprimé en valproate de sodium.

**2) Flacon distributeur / doseur**

15

Dans un flacon d'un volume utile d'environ 45 ml, permettant la distribution de doses unitaires, on introduit 24 g de microsphères préparées à l'Exemple 1 soit 8 g de principe actif par unité conditionnée.

20

Ce flacon permet de distribuer environ 50 doses unitaires contenant 150 mg de principe actif constitué d'acide valproïque / valproate de sodium 30,4% / 69,6%, en poids.

### **REVENDEICATIONS**

1. Microsphères pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent, comme principe actif, un mélange d'acide valproïque et d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en association à un support matriciel choisi parmi des esters de glycérol, des huiles hydrogénées, des polyéthylèneglycols estérifiés ou des cires et leurs mélanges.
2. Microsphères pharmaceutiques selon la Revendication 1, caractérisées en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel de métal alcalin ou un sel de métal alcalino-terreux.
3. Microsphères pharmaceutiques selon la Revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que le sel de métal alcalin est le sel de sodium.
4. Microsphères pharmaceutiques selon la Revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que le sel de métal alcalino-terreux, est le sel de calcium ou de magnésium.
5. Microsphères pharmaceutiques selon une des Revendications 1 à 4, caractérisées en ce que le principe actif est constitué d'au moins 5% en poids soit d'acide valproïque soit de sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.
6. Microsphères selon une des Revendications 1 à 5, caractérisées en ce que le principe actif est constitué d'un mélange de 15% à 60% en poids d'acide valproïque et de 40% à 85% en poids de sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.
7. Microsphères selon une des Revendications 1 à 6, caractérisées en ce que le principe actif est constitué d'un mélange de 25% à 35% en poids d'acide valproïque et de 65% à 75% en poids de sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.
8. Microsphères selon une des Revendications 1 à 7, caractérisées en ce qu'elles contiennent au maximum 35% en poids de principe actif.
9. Microsphères selon une des Revendications 1 à 8, caractérisées en ce qu'elles contiennent de 30% à 35% en poids de principe actif.
10. Microsphères pharmaceutiques selon une des Revendications 1 à 9, caractérisées en ce que :
  - les esters de glycérol sont des glycérides d'acide gras, saturés ou non, contenant jusqu'à 80 atomes de carbone
  - les polyéthylèneglycols estérifiés sont des glycérides polyglycolysés saturés.

11. Microsphères pharmaceutiques selon la Revendication 10, caractérisées en ce que les glycérides polyglycolysés saturés sont des mélanges de monoesters, diesters et triesters de glycérol, et de mono et diesters de polyéthylèneglycol.
12. Microsphères pharmaceutiques selon une des Revendications 1 à 11, caractérisées en ce que :
- l'ester de glycérol est le tribéhénate de glycéryle, le palmitostéarate de glycéryle, le monostéarate de glycéryle, le monooléate de glycéryle, des glycérides caprylocapriques,
  - l'huile hydrogénée est l'huile de ricin hydrogénée
  - la cire est la cire naturelle d'abeille ou la cire synthétique d'abeille ou une paraffine.
13. Microsphères pharmaceutiques selon une des Revendications 1 à 12, caractérisées en ce que le support matriciel est la cire naturelle d'abeille.
14. Microsphères pharmaceutiques selon une des Revendications 1 à 13, caractérisées en ce que le point de fusion du support matriciel est compris entre 50°C et 120°C.
15. Microsphères pharmaceutiques selon la Revendication 14, caractérisées en ce que le point de fusion du support matriciel est compris entre 70°C et 90°C.
16. Microsphères pharmaceutiques selon une des Revendications 1 à 15, caractérisées en ce qu'elle contiennent de 30% à 35% de principe actif en association à un support matriciel constitué de cire d'abeille.
17. Microsphères pharmaceutiques selon la Revendication 16, caractérisées en ce que le principe actif est formé de 25% à 35% d'acide valproïque et de 65% à 75% d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'acide valproïque.
18. Microsphères pharmaceutiques selon la Revendication 16 ou 17, caractérisées en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est le sel de sodium.
19. Procédé pour la préparation de microsphères pharmaceutiques selon une des Revendications 1 à 18, caractérisé en ce que l'on :
- ajoute l'acide valproïque et le sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide au support matriciel sous forme fondue et maintient sous agitation le mélange résultant jusqu'à obtention d'un fluide limpide,
  - force le mélange sous forme limpide ainsi obtenu, à travers une buse subissant une vibration, ce par quoi des gouttelettes sont formées au sortir de la buse et



- entraînées par gravitation dans une tour dans laquelle circule à contre-courant un gaz froid,

- collecte les microsphères dans le bas de la tour.

- 5 20. Formes pharmaceutiques pour administration orale, caractérisées en ce qu'elles contiennent des microsphères selon une des Revendications 1 à 18.
21. Formes pharmaceutiques selon la Revendication 20, caractérisées en ce qu'elles correspondent à des comprimé, capsule, gélule ou poudre conditionnée en sachet ou en système distributeur de doses unitaires.
- 10 22. Formes pharmaceutiques selon la Revendication 20 ou 21, caractérisées en ce qu'elles contiennent des agents facilitant l'écoulement des lubrifiants, des charges minérales et/ou des édulcorants.

1/2

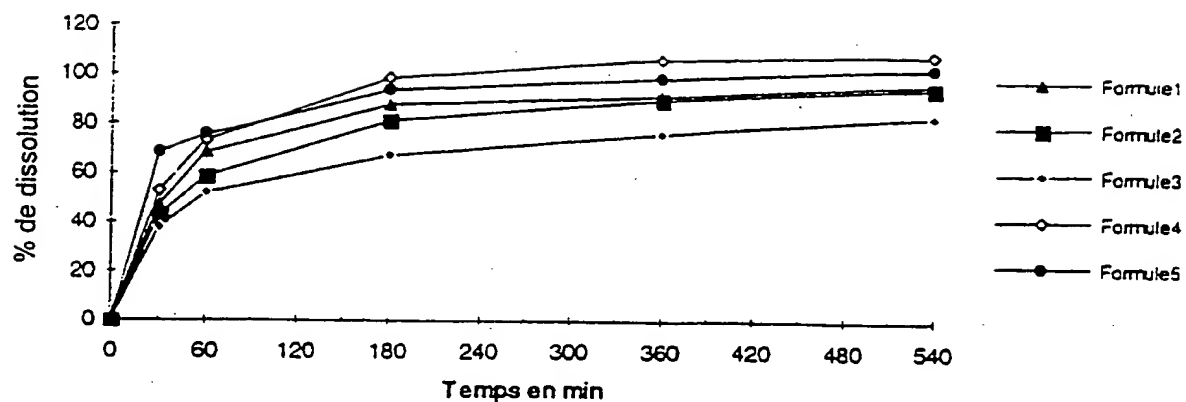


FIG. I

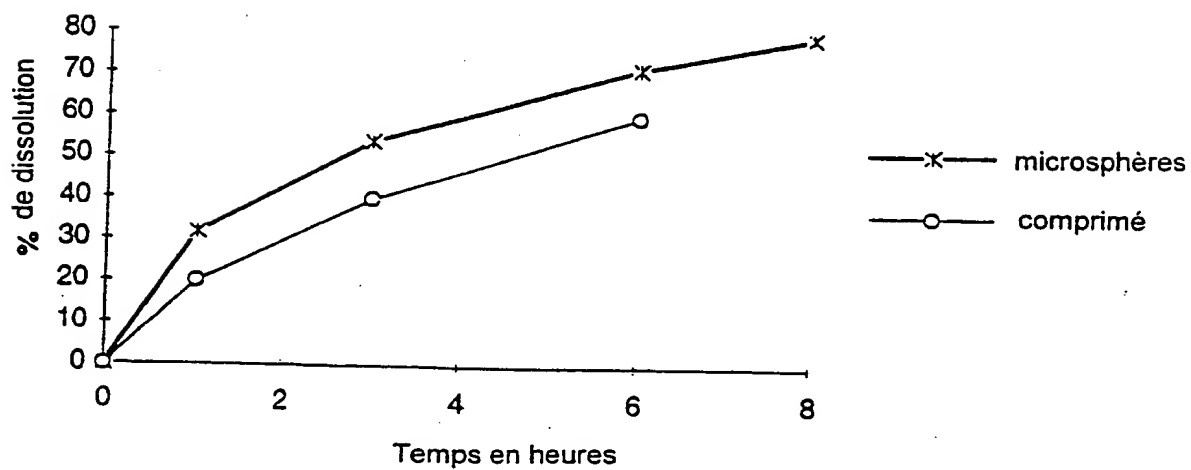


FIG. II

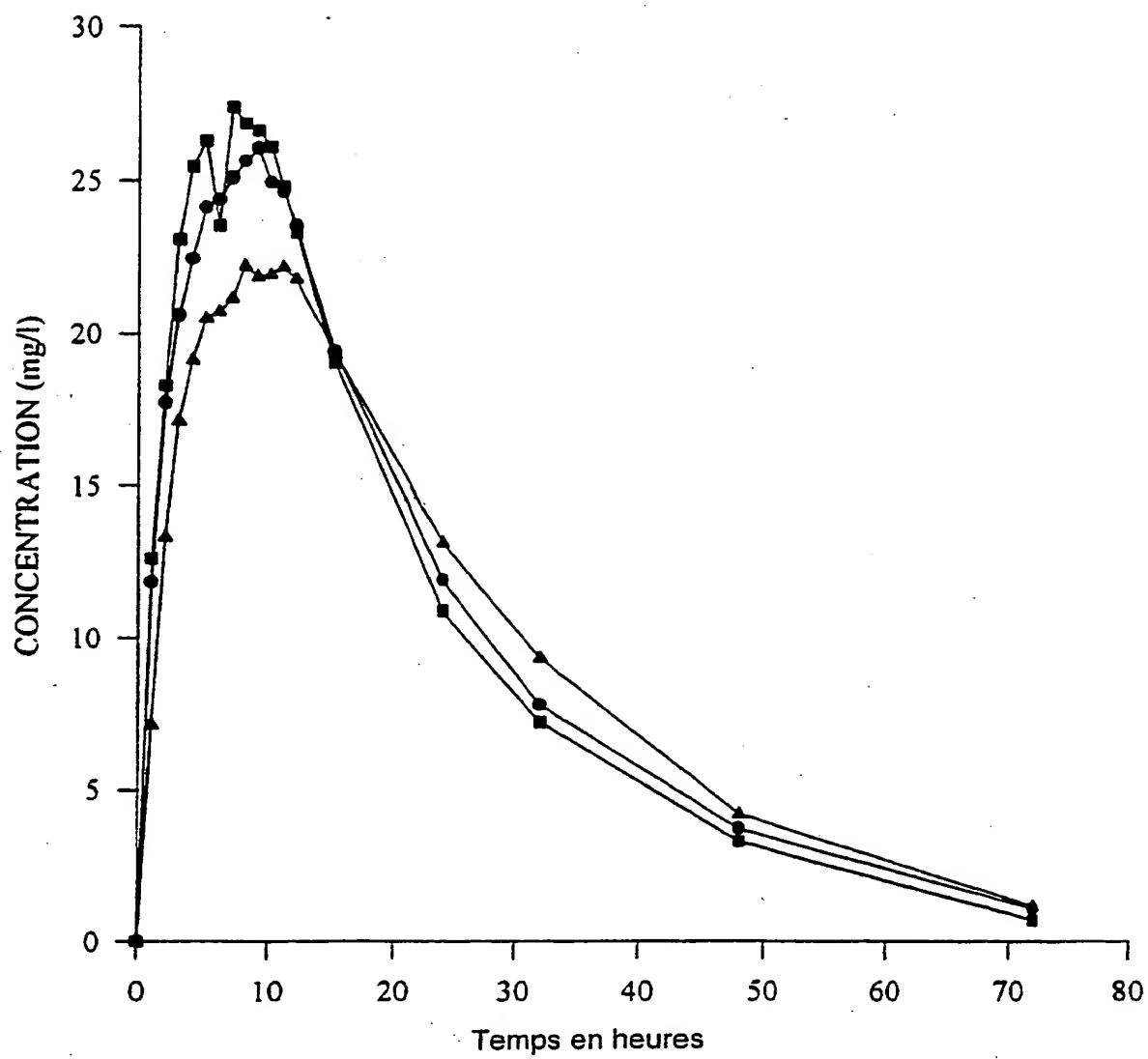


FIG. III

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREN° d'enregistrement  
nationalde la  
PROPRIETE INDUSTRIELLEétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la rechercheFA 533933  
FR 9612201

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR 2 682 677 A (SANOFI ELF) 23 Avril 1993 * page 4, ligne 1 - ligne 7 *	1-3,5-22
D,A	FR 2 657 257 A (RHONE POULENC SANTE) 26 Juillet 1991 * revendications 1,3,4 *	1-22
A	FR 2 293 974 A (KALTENBACH ROGER) 9 Juillet 1976 * revendications *	1-22
D,X	DRUG DEV. AND IND. PHARMACY, vol. 21, no. 7, 1995, pages 793-807, XP000677159 GIANNOLA L. I. ET AL: "Preparation of with beeswax microspheres loaded with valproic acid and kinetic study of drug release" * page 795 - page 798 *	1,5,8, 12-15
A	PHARMAZIE, vol. 48, no. 12, 1993, pages 917-920, XP000415619 * le document en entier *	1-22
X	DRUG DEV. AND IND. PHARMACY, vol. 21, no. 13, 1995, pages 1563-1572, XP000677299 GIANNOLA L.I. ET AL: "Carnauba Wax Microspheres loaded with Valproic Acid : Preparation and Evaluation of Drug Release" * le document en entier *	1,5
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
30 Juin 1997		Boulois, D
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 1503 03.92 (P04C13)